

PEUT-ON REPARER LA MYELINE ?

La myéline est un complexe protéinique indispensable pour la propagation de l'influx nerveux. Une destruction partielle ou totale entraîne inévitablement un retard ou une perte de la conduction nerveuse et des troubles neurologiques.

Contrairement à ce que l'on pensait autrefois, il s'avère que, même au début de la maladie, les oligodendrocytes (cellules responsables de la fabrication et de l'entretien de la myéline) gardent la potentialité de fabriquer de la nouvelle myéline (remyélinisation). Par contre, au stade chronique, cette capacité de remyélinisation semble bien perdue.

Deux modèles expérimentaux sont utilisés pour étudier la possibilité de provoquer la fabrication de myéline dans des régions du cerveau où celle-ci a disparu : d'une part des animaux chez qui l'absence totale de myélinisation est d'origine génétique et d'autre part des animaux chez qui une démyélinisation locale est provoquée par des substances toxiques.

Deux possibilités thérapeutiques peuvent être envisagées : la transplantation d'oligodendrocytes (greffe) ou une stimulation de la myélinisation par des substances chimiques à partir des oligodendrocytes survivants (remyélinisation endogène).

Les oligodendrocytes existent sous deux formes: les précurseurs (cellules jeunes peu différenciées) et les oligodendrocytes adultes.

Les précurseurs ont incontestablement les plus grandes possibilités de synthèse de myéline et surtout de migration, ce qui permet de réparer un volume maximum de zones démyélinisées. Elles sont donc les cellules de choix pour d'éventuelles interventions chez l'homme. La source idéale d'oligodendrocytes serait du tissu nerveux humain très jeune (embryonnaire) ce qui soulève des problèmes pratiques et éthiques. On ignore d'autre part quelles seront leurs propriétés migratoires. Or le problème est que, chez la plupart des patients, les lésions sont multiples et qu'il est illusoire de les " greffer " chacune individuellement. On ne sait toujours pas si ces oligodendrocytes sont capables de migrer par eux-mêmes ou si l'intervention de facteurs chimiques spécifiques est indispensable.

En laboratoire, certaines substances facilitent leur migration, notamment les " facteurs de croissance " isolés des plaquettes san-

guines ou de tissus de soutien (fibroblastes). Malheureusement, ils semblent très différents chez l'homme et chez l'animal, ce qui rend difficile leur sélection pour des essais cliniques. Provoquer une remyélinisation à partir des oligodendrocytes du patient ou de leurs précurseurs aurait donc des avantages évidents par rapport à la transplantation. Ceci ne peut être efficace que s'il persiste un nombre suffisant de ces cellules dans la lésion. Expérimentalement, une remyélinisation endogène s'est avérée possible après injection par voie générale d'immunoglobulines purifiées et d'un facteur de croissance semblable à l'insuline. On ignore s'ils agissent en stimulant les oligodendrocytes, ou en contrecarrant les facteurs qui empêchent la remyélinisation.

On sait que chez la plupart des malades, la SEP évolue d'abord sous la forme à "poussées et rémissions", ensuite sous la forme "progressive". Il semble bien que les oligodendrocytes et leurs précurseurs peuvent survivre aux phénomènes inflammatoires de la première phase, mais que par contre leur nombre et leur efficacité sont considérablement réduits pendant la phase chronique. Ceci veut dire que l'administration de facteurs de croissance pourrait être envisagée au début de la maladie pour provoquer une remyélinisation endogène (notamment l'insuline-like growth factor 1) mais que les transplantations d'oligodendrocytes seraient le seul moyen de remyélinisation au stade chronique.

D'autres questions se posent encore. Tout d'abord, l'inflammation qui caractérise le début de la SEP ne va-t-elle pas contrarier la remyélinisation? Assez curieusement, il semble que non et qu'elle favorise même ce phénomène.

Les cellules transplantées vont-elles survivre longtemps? Les observations chez l'animal sont plutôt encourageantes car elles montrent une survie des greffes parfois de plusieurs années.

Les greffes seront-elles capables de remyéliniser non seulement les lésions à proximité desquelles elles ont été infectées ou pourront-elles migrer et être efficaces sur les lésions les plus éloignées? La réponse à cette question est loin d'être évidente malheureusement.

En conclusion, même si le problème de "réparer" la myéline détruite ne sera pas résolu avant plusieurs années, les recherches expérimentales progressent. Il est probable que des études cliniques préliminaires seront

BULLETIN

entreprises chez des patients en début de maladie avec des facteurs de croissance (notamment l'IGF-1). Au début l'administration se fera par voie générale, mais on développe actuellement des capsules contenant des cultures de cellules sécrétant ces facteurs de croissance et qui pourraient être implantées dans le cerveau à proximité des lésions . On sait que des cellules nerveuses sécrétant de la Dopamine ont été implantées chez des

malades atteints de Parkinson. Ces greffes ont apporté une amélioration clinique et ont survécu plusieurs années. Réparer la myéline détruite par la SEP se heurte à de nombreux problèmes techniques et éthiques, mais ne semble pas une simple utopie à long terme.

Les stratégies thérapeutiques actuelles dans la SEP visent à déprimer plus ou moins fortement le système immunitaire ou à interférer plus sélectivement avec son fonctionnement.

*Extr. Bulletin Fondation Charcot
n° 3 - 6/98.*